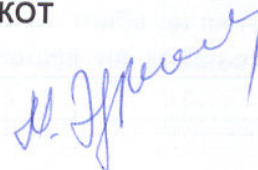


ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

Ursofalk® 250mg capsules / Урсофалк® 250mg капсули
Ursodeoxycholic acid / Урсодезоксихолна киселина

**2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

1 цврста капсула од Урсофалк® 250mg капсулите содржи 250mg урсодезоксихолна киселина (UDCA) како активна супстанција.

За целосна листа на ексципиенси, видете го делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Цврста капсула

Изглед: бели, непрозирни цврсти желатински капсули, големина на капсула 0, која содржи бел компресиран прав или гранулат.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**4.1. Терапевтски индикации**

Растворање на холестеролски жолчни камења. Камењата радиографски не треба да покажуваат никаква сенка и не треба да се со пречник поголем од 15 mm. Жолчното кесе мора да биде функционално и покрај присуството на жолчните камења

Третман на билијарен рефлуксен гастритис.

Третман на примарна билијарна цироза (ПБЦ), кај пациенти без декомпензирана хепатална цироза.

Детска популација:

Третман на хепатобилијарни нарушувања поврзани со цистична фиброза кај деца на возраст од 6 години до помалку од 18 години.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Не постои возрастно ограничување за употребата на Урсофалк® 250mg капсулите. За пациенти со телесна тежина помала од 47 kg или за пациенти кои не можат да ги голтнат Урсофалк® 250mg капсулите, Урсофалк® 250 mg/5ml суспензијата е на располагање.

Следнава дневна доза се препорачува за различни индикации:

За растворање на холестеролски жолчни камења

Приближно 10 mg UDCA на kg телесна тежина, е еквивалентно со:

до 60 kg	2 цврсти капсули
61-80 kg	3 цврсти капсули
81-100 kg	4 цврсти капсули
над 100 kg	5 цврсти капсули

Цврстите капсули треба да се проголтаат цели со малку течност навечер пред спиење.

Капсулите треба да се земаат редовно.

Времето потребно за растворање на жолчните камења обично е од 6 до 24 месеци. Ако после 12 месеци нема намалување на големината на жолчните камења, терапијата треба да се прекине.



Успешноста на лекувањето треба да се проверува со помош на ултразвук или ренгенски преглед на секои шест месеци. При секое следно пратечко испитување, треба да се направи проверка за да се види дали во меѓувреме настанала калцификација на камењата. Ако калцификацијата се случила, третманот треба да се прекине.

За лекување на билијарен рефлуксен гастритис

1 цврста капсула од Урсофалк® 250mg капсулите да се проголта цела со малку течност навечер, пред спиење.

За третман на билијарен рефлуксен гастритис Урсофалк® 250mg капсулите генерално треба да се земаат од 10-14 дена. Во принцип, должината на лекувањето зависи од текот на болеста. Лекарот кој е одговорен за третманот одлучува за должината на третманот.

За лекување на примарна билијарна цироза (ПБЦ)

Дневната доза зависи од телесната тежина и се движи од 3 до 7 цврсти капсули (14 ± 2 mg UDCA на kg телесна тежина).

Во првите 3 месеци на лекувањето, Урсофалк® 250mg капсулите треба да се земаат во поделени дневни дози. Со подобрување на хепаталните вредности дневната доза може да се земе еднаш дневно, навечер.

Телесна тежина (kg)	Урсофалк® 250mg капсули			
	првите 3 месеци			потоа навечер (1 x дневно)
	наутро	напладне	навечер	
47 - 62	1	1	1	3
63 - 78	1	1	2	4
79 - 93	1	2	2	5
94 - 109	2	2	2	6
над 110	2	2	3	7

Цврстите капсули треба да се проголтаат цели со малку течност навечер, пред спиење. Урсофалк® 250mg капсулите треба да се земаат редовно.

Употребата на Урсофалк® 250mg капсулите за примарна билијарна цироза може да се продолжи на неопределено време.

Кај пациенти со примарна билијарна цироза, во ретки случаи на почетокот на терапијата клиничките симптоми може да се влошат, на пр: чешањето може да се зголеми. Во тој случај, терапијата прво треба да се продолжи со една Урсофалк® 250mg капсула дневно, а потоа дозата постепено да се зголемува (зголемување од една цврста капсула неделно) се додека не се достигне дозата наведена во соодветниот режим на дозирање.

Детска популација

Деца со цистична фиброза на возраст од 6 години до помалку од 18 години.

20 mg/kg/ден поделени во 2-3 дневни дози, со понатамошно зголемување до 30 mg/kg/ден ако е потребно.

Телесна тежина (kg)	Дневна доза (mg/kg ТТ)	Урсофалк® 250mg капсули		
		Наутро	Напладне	Навечер
20 – 29	17-25	1	1	1
30 – 39	19-25	1	1	1
40 – 49	20-25	1	1	2

50 – 59	21-25	1	2	2
60 – 69	22-25	2	2	2
70 – 79	22-25	2	2	3
80 – 89	22-25	2	3	3
90 – 99	23-25	3	3	3
100 – 109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

4.3. Контраиндикации

Урсофалк® 250mg капсулите не треба да се употребуваат кај пациенти со:

- акутни воспаленија на жолчното кесе или билијарниот тракт
- оклузија на билијарниот тракт (оклузија на главниот жолчен канал или цистичниот канал)
- чести епизоди на билијарни колики
- радио - неокулентни калцифицирани жолчни камења
- оштетена контрактилност на жолчното кесе
- хиперсензитивност на жолчни киселини или на другите состојки на лекот наведени во делот 6.1

Детска популација:

- Неуспешна портоентеростомија или без обновување на добар проток на жолчка кај деца со цистична фиброза

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употребата на лекот

Урсофалк® 250mg капсулите треба да се земат под лекарска контрола.

За време на првите три месеци од лекувањето, треба да се следат црнодробните параметри AST (SGOT), ALT (SGPT) и γ - GT на секои 4 недели, а потоа секои 3 месеци. Следењето на овие параметри покрај тоа што обезбедува идентификување дали пациентите со примарна билијарна цироза реагираат на терапијата или не, исто така, обезбедува рана дијагноза на потенцијални наушувања на црниот дроб, особено кај пациенти во напредна фаза на примарна билијарна цироза.

Кога се употребува за растворање на холестеролски жолчни камења:

Со цел да се оцени напредокот на терапијата и за навремено откривање на евентуална калцификацијата на жолчните камења, во зависност од големината на камењата, 6-10 месеци после почетокот на третманот жолчното кесе треба да се визуализира (перорална холецистографија) со прегледна и коса снимка (оклузиско гледање) во стоечка или лежечка позиција (ултразвучна контрола).

Ако жолчните камења не можат да се видат на ренген, или во случај на калцифицирани жолчни камења, нарушена контрактилност на жолчното кесе или чести епизоди на билијарни колики, Урсофалк® 250mg капсулите не треба да се користат.

Пациентките кои употребуваат Урсофалк® 250mg капсули за растворање на холестеролски камења треба да употребуваат ефективни нехормонски методи на контрацепција, бидејќи хормонските контрацептиви може да ја зголемат билијарната литијаза (да се види дел 4.5 и 4.6)

Кога се употребува за третман на пациенти во напредни фази на примарна билијарна цироза:

Во многу ретки случаи, е забележана декомпензирана хепаталната цироза, која е делумно реверзибилна по прекилот на терапијата.

Кај пациенти со ПБЦ, во ретки случаи на почетокот на терапијата клиничките симптоми може да се влошат, на пр: чешањето може да се зголеми. Во тој случај дозата на Урсофалк® 250mg капсулите треба да се намали на една Урсофалк® 250mg дневно, а потоа дозата постепено да се зголеми повторно како што е опишано во дел 4.2.



Ако се јави дијареа, дозата треба да се намали и во случаи на перзистентна дијареа лекувањето треба да се прекине.

4.5. Интеракција со други медицински препарати и други форми на интеракција:

Урсофалк® 250mg капсулите не треба да се употребуваат истовремено со colestyramine, colestipol или антациди кои содржат aluminium hydroxide и / или смектит (aluminium oxide), бидејќи овие препарати ја врзуваат UDCA во цревата и на тој начин ја инхибираат нејзината апсорбција и ефикасност. Ако употребата на препарат кој содржи некоја од овие супстанции е неопходна, тој мора да се земе најмалку 2 часа пред или после Урсофалк® 250mg капсулите.

Урсофалк® 250mg капсулите може да влијаат врз апсорбцијата на ciclosporin во цревата. Кај пациенти кои примаат терапија со ciclosporin, треба да се проверат крвните концентрации на оваа супстанција од страна на лекар и доколку е потребно дозата на ciclosporin да се прилагоди.

Во изолирани случаи, Урсофалк® 250mg капсулите може да ја намалат апсорбцијата на ciprofloxacin.

Во клиничка студија со здрави волонтери истовремената употреба на UDCA (500 mg/ден) и rosuvastatin (20 mg/ден) резултирала со благо зголемени плазма нивоа на rosuvastatin. Клиничкото значење на оваа интеракција, истотака, и во однос на другите статини е непознато.

Покажано е дека UDCA ги редуцира плазма пик концентрациите (C_{max}) и регијата под кривата на концентрацијата во плазмата (AUC) на калциумовиот антагонистот нифедипин кај здрави волонтери. Се препорачува внимателно следење на исходот од истовремената употреба на nitrendipine и UDCA. Зголемување на дозата на nitrendipine може да биде потребно.

Интеракција со намалување на терапевтскиот ефект на dapsone е исто така пријавена.

Овие набљудувања заедно со ин-витро наодите може да индицираат потенцијал на UDCA за индуцирање на P450 3A ензими. Меѓутоа, индукцијата не била забележана во добро-дизајнираната студија за интеракции со budesonide, кој е познат cytochrome P450 3A супстрат.

Естрогените хормони и супстанцииите кои го намалуваат крвниот холестеролот како што е clofibrate ја зголемуваат хепаталната секреција на холестерол и затоа можат да поттикнуваат билијарна литијаза, кое е контра-ефект на UDCA употребувана за растварање на жолчните камења.

4.6. Фертилност, бременост и доење

Студиите со животни не покажаа влијание на UDCA врз фертилноста (да се види дел 5.3). Нема расположиви податоци за ефектите врз фертилноста кај луѓето после терапијата со UDCA.

Нема, или има само лимитирани податоци за употребата на UDCA за време на бременоста. Студиите со животни покажаа репродуктивна токсичност во раните фази на гестација (да се види дел 5.3). Урсофалк® 250mg капсулите не треба да се користат за време на бременоста, освен ако се неопходни. Жените во репродуктивниот период треба да бидат третирани само доколку употребуваат соодветна контрацепција.

Се препорачуваат не-хормонални методи на контрацепција или ниски - дози на естрогенските контрацептиви. Сепак, пациентите кои употребуваат Урсофалк® 250mg капсули за растварање на жолчните камења, треба да користат ефективен нехормонален метод на контрацепција, бидејќи хормоналните контрацептиви може да ја зголемат билијарната литијаза. Можноста за бременост треба да биде ислучена пред почетокот на лекувањето.

Согласно неколку документирани случаи кај доилки, нивоата на UDCA во млекото се многу ниски и веројатно не би се очекувале несакани ефекти кај доенчињата.



4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Лекот Урсофалк® 250mg капсули нема или има занемарливо влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Евалуацијата на несаканите дејства се темели на следната фреквенција на податоци:

Многу често ($\geq 1/10$)

Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Невообичаено ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)

Ретко ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)

Многу ретко / Не познато ($< 1/1.000$ / не може да се процени од расположивите податоци)

Гастроинтестинални нарушувања :

Во клиничките студии, за време на терапијата со UDCA чести биле извештаите за меки столици или дијареа.

Многу ретко, за време на лекувањето на примарна билијарна цироза се јавиле сериозни болки во горниот десен дел од stomachот.

Хепатобилијарни нарушувања:

За време на лекувањето со UDCA, во многу ретки случаи може да се случи калцификација на жолчните камења.

За време на лекувањето на напредните фази на примарна билијарна цироза, во многу ретки случаи е опишана декомпензирана хепатална цироза, која делумно регресира после прекилот на третманот.

Нарушувањана кожата и поткожното ткиво:

Многу ретко може да се јави уртикарија.

Пријавување на сомневање за несакани реакции:

Пријавувањето на сомневање за несакани реакции после одобрување на лекот е многу важно. Тоа овозможува постојано следење на рамнотежата на бенефит/ризик на лекот. Се молат здравствените работници да го пријават секое сомневање за несакани реакции согласно Законот за лековите и медицинските помагала.

4.9. Предозирање

Дијареа може да се јави во случај на предозирање. Генерално, други симптоми на предозирање се малку веројатни, бидејќи со зголемувањето на дозата на UDCA нејзината апсорпцијата се намалува и заради тоа повеќе се излачува преку фецесот.

Специфични противмерки не се потребни и последиците од дијареата треба да се лекуваат симптоматски со обнова на течностите и електролитниот баланс.

Дополнителни информации за посебна популација:

Долгорочни, високи дози на UDCA терапијата (28-30 mg/kg/ден) кај пациенти со примарен склерозантен холангитис (off-label употреба) биле асоцирани со повисок степен на сериозни несакани дејства.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: урсодезоксихолна киселина и терапија на црн дроб, липотропик.

АТС Ознака: A05AA02 и A05B



Мали количини на UDCA се наоѓаат во човечката жолчка.

После оралната администрација UDCA ја редуцира холестеролската сатурацијата во жолчката со инхибирање на абсорпцијата на холестеролот во цревата и со намалување на секреција на холестеролот во жолчката. Веројатно како резултат на дисперзијата на холестеролот и формирањето на течни кристали, настанува постепено распаѓање на холестеролските жолчни камења.

Според досегашните сознанија, ефектот на UDCA на хепаталните и холестатските заболувања се смета дека се должи на релативната размена на липофилните, слични на детергент, токсични жолчни киселини со хидрофилната, цитопротективна, нетоксична урзодеоксихола киселина, до подобрување на секреторниот капацитет на хепатоцитите и имоно-регулаторниот процес

Детска популација:

Цистична фиброза

Од клиничките испитувања долгогодишното искуство до 10 години и повеќе е расположив UDCA третманот кај педијатријски пациенти кои страдаат од цистична фиброза- асоцирано хепатобилијарно заболување (cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease - CFAHD). Постојат докази дека третманот со UDCA може да ја намали пролиферацијата на жолчниот канал, да ја запре прогресијата на хистолошките оштетувања, дури и да ги направи реверзибилни хепатобилијарните промени ако е даден во раните фази на CFAHD. Третманот со UDCA треба да започне веднаш штом се постави дијагнозата на CFAHD со цел да се оптимизира ефикасноста на третманот.

5.2. Фармакокинетски својства

Орално администрирана UDCA брзо се ресорбира по пат на пасивен транспорт во јејунум и горниот илеум и по пат на активен транспорт во терминалниот илеум. Степенот на абсорпција генерално е 60-80%. После апсорпцијата UDCA подлежи на скоро целосна хепатална коњугација со аминокиселини глицин и таурин и потоа се екскретира во жолчката. First-pass клиренсот низ црниот дроб е до 60%.

Во зависност од дневната доза и основните нарушувања или состојба на црниот дроб, повеќе хидрофилната UDCA се акумулира во жолчката. Во исто време, релативно намалување на другите повеќе липофилни жолчни киселини се забележува

Под влијание на интестиналните бактерии, постои делумна деградација до 7-кето-литохолна киселина и литохолна киселина. Литохолната киселина е хепатотоксична и предизвикува оштетување на хепаталниот паренхим кај бројни животински видови. Кај човекот, само многу мала количина се апсорбира, која е сулфатирана во хепарот и на тој начин детоксифицирана, пред да се екскретира во жолчката и на крај во фецесот.

Биолошкиот полуживот на UDCA е 3.5-5.8 дена

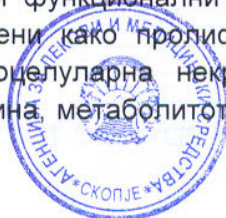
5.3. Предклинички податоци за безбедноста

а) Акутна токсичност

Студиите за акутна токсичност кај животни не открија било какво токсично оштетување.

б) Хронична токсичност

Студиите за субхронична токсичност кај мајмуни покажаа хепатотоксичен ефект кај групата на која и се дадени поголеми дози, вклучувајќи функционални промени (на пр: промени на црндробните ензими) и морфолошки промени како пролиферација на жолчниот канал, портални инфламаторни жаришта и хепатоцелуларна некроза. Овие токсични ефекти најверојатно се должат на литохолната киселина, метаболитот на UDCA, која кај мајмуните -



за разлика од луѓето- не е детоксифицирана. Клиничкото искуство потврдува дека опишаните хепатотоксични ефекти се без релевантно значење за луѓето.

в) Карциноген и мутаген потенцијал

Долгогодишните студии кај глувци и стаорци докажаа дека нема доказ дека UDCA има канцероген потенцијал.

Ин витро и ин vivo тестовите за генетичка токсичност со UDCA беа негативни.

г) Токсичност за репродукција

Во студиите со стаорци, аплазија на опашката настанала после доза од 2000 mg UDCA на килограм телесна тежина. Кај зајациите, не бил пронајден тератоген ефект, иако постоел ембриотоксичен ефект (од доза од 100 mg на килограм телесна тежина).

UDCA нема ефект на фертилноста кај стаорци и не влијае на пре-/пост- наталниот развој на потомството.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

1. Желатин
2. Колоиден силициумов анхидрид
3. Магнезиум старат
4. Скроб
5. Натриум додецил сулфат
6. Титаниум диоксид (E 171)
7. Прочистена вода

6.2. Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3. Рок на траење

5 години

6.4. Начин на чување

Овој медицински производ не бара посебни услови за чување

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Транспарентен, безбоен PVC / PVCD филм, запечатен со hot seal lacquer за алуминиумска фолија

Големина на пакувањето

50 капсули (блистер 2 x 25) / кутија

100 капсули (блистер 4 x 25) / кутија

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранувањето на неупотребените производи

Нема посебни барања

7. МАРКЕТИНГ АВТОРИЗИРАН НОСИТЕЛ

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Germany

8. МАРКЕТИНГ АВТОРИЗИРАН БРОЈ

39200.00.00

9. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ



50 капсули- Решение бр. 15-6563/10 од 09.02.2011

100 капсули- Решение бр. 15-6564/10 од 09.02.2011

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2015

11. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ

Лекот може да се издава само со лекарски рецепт

12. Носител на одобрението за ставање на лек во промет и увозник

ПФЦ Траде, Скопје, бул. АСНОМ 36/4, тел. + 389 2 2774 196



A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, flowing letters.